

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кардитръст 25 mg филмирани таблетки
Carditrust 25 mg film-coated tablets

Кардитръст 50 mg филмирани таблетки
Carditrust 50 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150106104
Разрешение №	ВГ-МА-CP-55803-5
Състояние №	27. 08. 2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25 mg еплеренон (*epiprenone*).
Всяка таблетка съдържа 50 mg еплеренон (*epiprenone*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 25 mg съдържа 35,7 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).
Всяка таблетка от 50 mg съдържа 71,4 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетки от 25 mg: светложълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър около 6 mm. Таблетките са маркирани с „E9RN“ от едната страна и „25“ от другата страна.
Таблетки от 50 mg: светложълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър около 8 mm. Таблетките са маркирани с „E9RN“ от едната страна и „50“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еплеренон е показан:

- като допълнение към стандартна терапия, включваща бета-блокери, за намаляване на риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост при пациенти в стабиизирано състояние с левокамерна дисфункция ($LVEF \leq 40\%$) и клинични доказателства за сърдечна недостатъчност след наскоро прекаран инфаркт на миокарда.
- като допълнение към стандартна оптимална терапия, за намаляване на риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност клас II (хронична) по New York Heart Association (NYHA) и левокамерна систолна дисфункция ($LVEF \leq 30\%$) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За да се адаптира индивидуално дозата, са налични концентрации от 25 mg и 50 mg.
Максималната дневна доза е 50 mg.



При пациенти със сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда:

Препоръчителната поддържаща доза еплеренон е 50 mg веднъж дневно. Лечението трябва да започне с доза от 25 mg веднъж дневно, която да се титрира до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно, за предпочитане в рамките на 4 седмици, като се имат предвид стойностите на калий в серума (вж. таблица 1). Терапията с еплеренон обикновено трябва да започне в рамките на 3-14 дни след остър миокарден инфаркт.

При пациенти със сърдечна недостатъчност клас II по NYHA (хронична):

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клас II по NYHA, лечението трябва да започне с доза от 25 mg веднъж дневно, която да се титрира до прицелна доза от 50 mg веднъж дневно, за предпочитане в рамките на 4 седмици; като се имат предвид стойностите на калий в серума (вж. таблица 1 и точка 4.4).

При пациенти със стойности на серумния калий > 5,0 mmol/l не трябва да се назначава лечение с еплеренон (вж. точка 4.3).

Серумният калий трябва да се определя преди началото на терапията с еплеренон, през първата седмица и един месец след началото на лечението или при коригиране на дозата. След това серумният калий трябва да се оценява периодично, при необходимост.

След началото на терапията, дозата трябва да се коригира въз основа на стойностите на серумния калий, както е показано в таблица 1.

Таблица 1: Таблица за коригиране на дозата след започване на лечение

Серумен калий (mmol/l)	Действие	Коригиране на дозата
< 5,0	Повишаване на дозата	25 mg през ден до 25 mg веднъж дневно 25 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно
5,0–5,4	Поддържане на дозата	Не е необходима корекция на дозата
5,5–5,9	Понижаване на дозата	50 mg веднъж дневно до 25 mg веднъж дневно 25 mg веднъж дневно до 25 mg през ден 25 mg през ден до временно прекратяване на лечението
≥ 6,0	Временно прекратяване на лечението	Неприложимо

След временно прекратяване на лечението с еплеренон поради достигане на серумния калий до стойности ≥ 6,0 mmol/l, лечението с еплеренон може да се възобнови с доза от 25 mg през ден, когато стойностите на калий спаднат под 5,0 mmol/l.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еплеренон при деца и юноши не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Пациенти в старческа възраст
При пациенти в старческа възраст не се изисква корекция на началната доза. При пациенти в старческа възраст рискът от хиперкалиемия е повишен, поради обусловеното от възрастта намаляване на бъбречната функция. Този риск може да бъде допълнително увеличен, при наличието на съпътстващи заболявания, свързани с повишена системна експозиция, по-специално при лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Препоръчва се периодично проследяване на стойностите на серумния калий (вж. точка 4.4).



Бъбречно увреждане

При пациенти със слабо изразено бъбречно увреждане не се изисква корекция на началната доза. Препоръчва се периодично проследяване на стойностите на серумния калий с адаптиране на дозата според Таблица 1 (вж. точка 4.4) .

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl 30-60 ml/min) лечението трябва да започне с доза от 25 mg през ден и дозата да се коригира въз основа на стойностите на калий (вж. таблица 1). Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Няма опит при пациенти с CrCl <50 ml/min със сърдечна недостатъчност, настъпила след инфаркт на миокарда. Използването на еплеренон при тези пациенти трябва да се извършва с повишено внимание.

При пациенти с CrCl <50 ml/min не са проучвани дневни дози, които надвишават 25 mg.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl <30 ml/min) употребата на еплеренон е противопоказана (вж. точка 4.3).

Еплеренон не се диализира.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на началната доза. Поради повишена системна експозиция на еплеренон при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, при тези пациенти се препоръчва често и редовно проследяване на серумния калий, особено когато са в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение

При едновременно лечение с леки до умерени СУР3А4 инхибитори, напр. амиодарон, дилтиазем и верапамил, лечението може да започне с доза от 25 mg веднъж дневно. Дозата не трябва да надвишава 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели, с вода.

Еплеренон може да се прилага със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с изходни стойности на серумния калий > 5,0 mmol/l;
- Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²);
- Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child-Pugh);
- Пациенти, които приемат калий-съхраняващи диуретици или мощни инхибитори на СУР3А4 (напр. итраконазол, кетоназол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. точка 4.5);
- Комбинирането на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин-рецепторен блокер (ARB) с еплеренон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

Поради механизма на действие на еплеренон при употребата му може да възникне хиперкалиемия. При всички пациенти трябва да се наблюдават серумните стойности на калий в началото на лечението и при промяна на дозата. След това се препоръчва периодично мониториране, особено при пациенти с риск от поява на хиперкалиемия, като пациенти в

2021-07 MAH transfer



старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2) и пациенти с диабет. Не се препоръчва употребата на калиеви добавки след започване на терапия с еплеренон, поради повишен риск от хиперкалиемия. Доказано е, че понижаването на дозата на еплеренон намалява серумните стойности на калия. В едно проучване е доказано, че прибавянето на хидрохлоротиазид към терапията с еплеренон компенсира повишаването на серумния калий.

Рискът от хиперкалиемия може да се увеличи, когато еплеренон се използва в комбинация с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и/или ангиотензин-рецепторен блокер (ARB). Комбинацията от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин-рецепторен блокер (ARB) с еплеренон не трябва да се използва (вж. точки 4.3 и 4.5).

Бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция, включително диабетна микроалбуминурия стойностите на калия трябва да се мониторира редовно. Рискът от хиперкалиемия нараства с намаляването на бъбречната функция. Въпреки ограничените данни от проучването за ефикасност и преживяемост при приложение на еплеренон при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)) при пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия, при този малък брой пациенти се наблюдава повишена честота на хиперкалиемия. Следователно, тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Еплеренон не се диализира.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child Pugh) не се наблюдава повишаване на серумния калий над 5,5 mmol/l. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да се проследяват стойностите на електролитите. Употребата на еплеренон при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана и поради това е противопоказана (вж. точки 4.2 и 4.3).

Индуктори на CYP3A4

Едновременното прилагане на еплеренон с мощни индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

По време на лечение с еплеренон трябва да се избягва употребата на *литий, циклоспорин, такролимус* (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки

Поради повишен риск от хиперкалиемия, еплеренон не трябва да се прилага при пациенти, приемащи други калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки (вж. точка 4.3). Калий-съхраняващите диуретици могат също да потенцират действието на антихипертензивните средства и на други диуретици.



АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери (ARB)

Рискът от хиперкалиемия може да се увеличи, когато еплеренон се използва в комбинация с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и/или ангиотензин-рецепторен блокер (ARB). Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий и бъбречната функция, особено при пациенти с риск за увреждане на бъбречната функция, например пациенти в старческа възраст. Тройната комбинация от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин-рецепторен блокер (ARB) с еплеренон не трябва да се използва (вж. точки 4.3 и 4.4).

Литий

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на еплеренон с литий. Въпреки това при пациенти, приемащи литий едновременно с диуретици и АСЕ-инхибитори се наблюдава литиева токсичност (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на еплеренон и литий трябва да се избягва. Плазмените концентрации на литий трябва да се проследяват, ако е необходима употребата на тази комбинация (вж. точка 4.4).

Циклоспорин, такролимус

Циклоспорин и такролимус могат да доведат до увреждане на бъбречната функция и повишаване на риска от хиперкалиемия. Едновременната употреба на еплеренон и циклоспорин или такролимус трябва да се избягва. Ако е необходимо се препоръчва внимателно проследяване на серумния калий и бъбречната функция, когато циклоспорин и такролимус трябва да се прилагат по време на лечение с еплеренон (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Лечението с НСПВС може да доведе до остра бъбречна недостатъчност чрез пряко действие на гломерулната филтрация, особено при рискови пациенти (пациенти в старческа възраст и/или дехидратирани пациенти). Пациентите, приемащи еплеренон и НСПВС трябва да бъдат адекватно хидратирани, а преди началото на лечението бъбречната им функция трябва да бъде проконтролирана.

Триметоприм

Едновременното приложение на триметоприм с еплеренон увеличава риска от хиперкалиемия. Трябва да се проследяват серумният калий и бъбречната функция, особено при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст.

Алфа-1 блокери (например празозин, алфузозин)

При комбиниране на алфа-1 блокери с еплеренон съществува възможност за засилен хипотензивен ефект и/или ортостатична хипотония. При едновременно приложение с алфа-1 блокери се препоръчва клинично проследяване за поява на ортостатична хипотония.

Трициклични антидепресанти, невролептици, амифостин, баклофен

Едновременното прилагане на тези лекарства с еплеренон може потенциално да усилва антихипертензивното действие и риска от ортостатична хипотония.

Глюкокортикоиди, тетракозактид

Едновременното приложение на тези лекарствени продукти с еплеренон може потенциално да намали антихипертензивното действие (задръжка на натрий и течности).

Фармакокинетични взаимодействия

Проучвания *in vitro* показват, че еплеренон не е инхибитор на CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 изоензимите. Еплеренон не е субстрат или инхибитор на Р-гликопротеина.



Дигоксин

Системната експозиция (AUC) на дигоксин се повишава с 16% (90% CI: 4%-30%) при едновременно приложение с еплеренон. Необходимо е повишено внимание, когато дигоксин се прилага в дози, близки до горната граница на терапевтичния диапазон.

Варфарин

Не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия с варфарин. Необходимо е повишено внимание, когато варфарин се прилага в дози, близки до горната граница на терапевтичния диапазон.

Субстрати на CYP3A4

Резултатите от фармакокинетични проучвания с CYP3A4 тест-субстрати, т.е. мидазолам и цизаприд, не показват значими фармакокинетични взаимодействия, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с еплеренон.

Инхибитори на CYP3A4

- Мощни инхибитори на CYP3A4: когато еплеренон се прилага едновременно с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4 изоензима, могат да настъпят значими фармакокинетични взаимодействия. Мощният инхибитор на CYP3A4 (кетоназол 200 mg два пъти дневно) повишава AUC на еплеренон с 441 % (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на еплеренон с мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоназол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана (вж. точка 4.3).
- Слаби до умерени инхибитори на CYP3A4: едновременното приложение с еритромицин, саквинавир, амиодарон, дилтиазем, верапамил или флуконазол води до значими фармакокинетични взаимодействия с повишение на AUC от порядъка на 98% до 187%. Ето защо при едновременно приложение на слаби до умерени инхибитори на CYP3A4 с еплеренон дозата на еплеренон не трябва да надвишава 25 mg дневно (вж. точка 4.2).

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на жълт кантарион (мощен индуктор на CYP3A4) с еплеренон понижава AUC на еплеренон с 30%. По-изразено понижаване на AUC на еплеренон може да настъпи при употребата на още по-силни индуктори на CYP3A4, като рифампицин. Поради риск от понижена ефикасност на еплеренон, едновременната употреба на мощни индуктори на CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион) с еплеренон не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Антиациди

Въз основа на резултатите от фармакокинетично клинично проучване не се очаква значимо взаимодействие при едновременно приложение на антиациди с еплеренон.

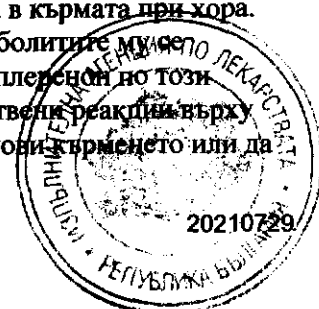
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на еплеренон при бременни жени. Проучвания върху животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното и феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Изисква се повишено внимание при предписване на еплеренон на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали след перорално приложение еплеренон се екскретира в кърмата при хора. Въпреки това, предклиничните данни показват, че еплеренон и/или метаболитите му са откривани в кърмата при плъхове и новородените плъхове, изложени на еплеренон по този начин, се развиват нормално. Тъй като вероятността за нежелани лекарствени реакции върху кърмачето не е известна, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да



се преустанови приема на лекарствения продукт, като се има предвид значението на лекарството за майката.

Фертилитет

При хора няма налични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта на еплеренон върху способността за шофиране или работа с машини. Еплеренон не предизвиква сънливост или влошаване на когнитивните функции, но при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В две проучвания - проучване, оценяващо ефикасността и преживяемостта след приложение на еплеренон при сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHESUS]) и проучване, оценяващо хоспитализирането и преживяемостта след приложение на еплеренон при лека форма на сърдечна недостатъчност (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]) общата честота на нежелани събития при приложение на еплеренон е подобна на тази при плацебо.

Изброените по-долу нежелани събития са тези, при които се подозира връзка с лечението и които са повече, отколкото при плацебо или такива, които са сериозни и значително повече, отколкото при плацебо или са наблюдавани по време на постмаркетингово наблюдение. Нежеланите събития са изброени по системо-органни класове и по абсолютна честота.

Честотите са дефинирани като:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестации

Нечести: пиелонефрит, инфекция, фарингит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: еозинофилия

Нарушения на ендокринната система

Нечести: хипотиреоидизъм

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4), хиперхолестеролемия

Нечести: хипонатриемия, дехидратация, хипертриглицеридемия

Психични нарушения

Чести: безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, синкоп, главоболие

Нечести: хипоестезия



Сърдечни нарушения

Чести: левокамерна сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения

Чести: хипотония

Нечести: артериална тромбоза на крайник, ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария, гадене, запек, повръщане

Нечести: флатуленция

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: холецистит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, сърбеж

Нечести: хиперхидроза, ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: мускулни спазми, болки в гърба

Нечести: мускулно-скелетни болки

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.5)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения

Нечести: общо неразположение

Изследвания

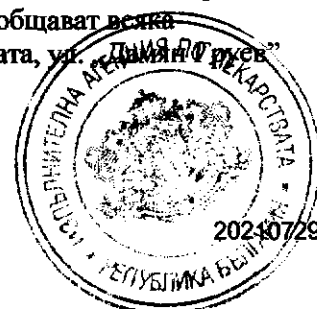
Чести: увеличение на уреята в кръвта, повишен креатинин в кръвта

Нечести: намалена активност на рецептора на епидермалния растежен фактор, повишени стойности на глюкоза в кръвта

В проучването EPHEBUS, са наблюдавани числено повече случаи на инсулт в групата на пациентите в старческа възраст (≥ 75 години), но статистически значима разлика между честотата на инсулт в групата на еплеренон (30) в сравнение с групата на плацебо (22) не се наблюдава. В проучването EMPHASIS-HF, случаите на инсулт при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) са 9 в групата на еплеренон и 8 в групата на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. "Димитър Писев" № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Не са съобщавани нежелани събития, свързани с предозиране на еплеренон при хора. Най-вероятните прояви на предозиране при хора, които биха могли да се очакват са хипотония или хиперкалиемия. Еплеренон не може да бъде отстранен чрез хемодиализа. Доказано е, че еплеренон се свързва екстензивно с активен въглен. При настъпване на симптоматична хипотония, трябва да се проведе поддържащо лечение. При поява на хиперкалиемия се провежда стандартна терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алдостеронови антагонисти, АТС код: C03DA04

Механизъм на действие

Свързването на еплеренон с рекомбинантните човешки минералкортикоидни рецептори е с относителна селективност, в сравнение със свързването му с рекомбинантните човешки глюкокортикоидни, прогестеронови и андрогенни рецептори. Еплеренон предотвратява свързването на алдостерон, ключов хормон в ренин-ангиотензин-алдостероновата-система (РААС), който участва в регулирането на артериалното налягане и патофизиологията на сърдечно-съдовите заболявания.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че еплеренон трайно повишава плазмения ренин и серумния алдостерон, като инхибира отрицателната регулаторна обратна връзка, която алдостерон оказва върху секрецията на ренин. Повишените по тази причина плазмена ренинова активност и циркулиращи стойности на алдостерон не оказват влияние върху действието на еплеренон.

При проучвания с различни дози при хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA), добавянето на еплеренон към стандартната терапия води до очаквано доза-зависимо повишаване на алдостерон. По същия начин, в кардиореналното подпроучване EPHEBUS, терапията с еплеренон води до значително увеличение на алдостерон. Тези резултати потвърждават блокадата на минералкортикоидните рецептори в тези популации.

Ефикасността и преживяемостта след приложението на еплеренон са проучени при пациенти със сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда в проучването EPHEBUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study). EPHEBUS е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, с продължителност три години, проведено при 6 632 индивиди с остър миокарден инфаркт (МИ), левокамерна дисфункция (според измерената левокамерна фракция на изтласкване [LVEF] $\leq 40\%$) и с клинични признаци на сърдечна недостатъчност. В рамките на 3 до 14 дни (средно 7 дни) след остър инфаркт на миокарда, на индивидите са приложени еплеренон или плацебо в допълнение към стандартното лечение в начална доза от 25 mg веднъж дневно, която след 4 седмици е титрирана до прицелна доза от 50 mg веднъж дневно, при условие, че серумната концентрация на калий е $< 5,0$ mmol/l. По време на изследването индивидите са получавали стандартно лечение, включително ацетилсалицилова киселина (92%), АСЕ-инхибитори (90%), бета-блокери (83%), нитрати (72%), бримкови диуретици (66%), или инхибитори на HMG-CoA редуктазата (60%).

Първичните крайни точки в проучването EPHEBUS са обща смъртност и комбинирана крайна точка за сърдечно-съдова смърт или хоспитализация по сърдечно-съдова причина, повишили са 14,4% от индивидите, приемали еплеренон и 16,7% от индивидите на плацебо (обща смъртност), докато при 26,7% от индивидите на лечение с еплеренон и 30,0% от приемалите



плацебо настъпва комбинирана крайна точка, сърдечно-съдова смърт или хоспитализация. Така според резултатите от проучването EPHEMUS, еплеренон намалява риска от обща смъртност с 15% (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,96; $p = 0,008$) в сравнение с плацебо, предимно чрез намаляване на сърдечно-съдовата смъртност. Еплеренон намалява риска от сърдечно-съдова смърт или хоспитализация по сърдечно-съдова причина с 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79-0,95; $p = 0,002$). Абсолютната редукция на риска за крайните точки за обща смъртност и сърдечно-съдова смъртност/хоспитализация е съответно 2,3 и 3,3%. Клинична ефикасност е доказана предимно при започване на лечение с еплеренон при индивиди на възраст <75 години. Ползата от лечението при индивиди на възраст над 75 години е неясна. При сигнификантно по-голям брой индивиди, получаващи еплеренон в сравнение с плацебо функционалният клас по NYHA се подобрява или се запазва стабилен. Честотата на хиперкалиемия е 3,4% в групата на еплеренон спрямо 2,0% в групата на плацебо ($p < 0,001$). Честотата на хипокалиемия е 0,5% в групата на еплеренон, в сравнение с 1,5% в плацебо групата ($p < 0,001$)

При 147 здрави доброволци, оценени за електрокардиографски промени по време на фармакокинетични проучвания не са наблюдавани трайни ефекти на еплеренон върху сърдечната честота и дължината на QRS, PR или QT интервалите.

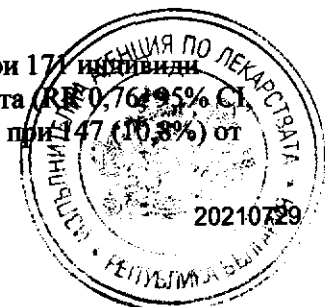
В проучването EMPHASIS-HF, което оценява хоспитализирането и преживяемостта след приложение на еплеренон при слабо изразена сърдечна недостатъчност (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) е изследван ефектът на еплеренон върху клиничния изход при индивиди със систолична сърдечна недостатъчност и слабо изразени симптоми (функционален клас II по NYHA) след добавянето му към стандартна терапия.

Индивидите са включвани в проучването при условие, че са на възраст поне 55 години, имат фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF) $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$, в допълнение към дължина на QRS интервала > 130 милисекунди и 6 месеца преди включване в проучването са били хоспитализирани поради сърдечно-съдови събития или имат плазмена концентрация на натриуретичен пептид от B-тип (BNP) поне 250 pg/ml или плазмени концентрации на N-терминалния Pro-BNP поне 500 pg/ml при мъже (750 pg/ml при жени). Лечението с еплеренон е започнало с доза от 25 mg веднъж дневно, която след 4 седмици е повишена до 50 mg веднъж дневно, при условие, че стойностите на серумния калий са били $< 5,0$ mmol/l. Алтернативно при гломерулна филтрация (GFR) 30-49 ml/min/1,73 m² лечението с еплеренон започва с доза от 25 mg през ден, и се повишава до 25 mg веднъж дневно.

Общо 2 737 индивиди са рандомизирани (двойно-сляпо) към лечение с еплеренон или плацебо, включващо предходна терапия с диуретици (85%), ACE инхибитори (78%), ангиотензин II рецепторни блокери (19%), бета-блокери (87%), антитромботични средства (88%), липидопонижаващи средства (63%) и дигиталисови гликозиди (27%). Средният LVEF е $\sim 26\%$ и средната дължина на QRS интервала е ~ 122 msec. Повечето от индивидите (83,4%) са били хоспитализирани преди това в рамките на 6 месеца след рандомизацията по сърдечно-съдови причини, около 50% от които поради сърдечна недостатъчност. Около 20% от индивидите са имали имплантируеми дефибрилатори или са провеждали лечение за сърдечна ресинхронизация.

Първичната крайна точка, дефинирана като смърт по сърдечно-съдови причини или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, настъпва при 249 индивиди (18,3%) от групата на еплеренон и 356 индивиди (25,9%) от плацебо групата (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74; $p < 0,001$). Ефектът на еплеренон върху събитията от първичната крайна точка е еднакъв във всички предварително определени подгрупи.

Вторичната крайна точка, дефинирана като обща смъртност настъпва при 171 индивиди (12,5%) в групата на еплеренон и 213 индивиди (15,5%) в плацебо групата (RR 0,76, 95% CI, 0,62-0,93; $p = 0,008$). За смърт по сърдечно-съдови причини се съобщава при 147 (10,3%) от



индивидите в групата на еплеренон и 185 (13,5%) от индивидите в плацебо групата (RR 0.76; 95% CI, 0.61-0.94; p = 0,01).

По време на проучването за хиперкалиемия (стойности на серумния калий > 5,5 mmol/l) се съобщава при 158 индивиди (11,8%) от групата на еплеренон и 96 индивиди (7,2%) от плацебо групата (p <0,001). Хипокалиемията, определена като стойности на серумния калий < 4,0 mmol/l, е статистически по-ниска с еплеренон в сравнение с плацебо (38,9% за еплеренон в сравнение с 48,4% при плацебо, p <0,0001).

Педиатрична популация:

Еплеренон не е проучван при педиатрични индивиди със сърдечна недостатъчност.

В проучване при педиатрични индивиди с хипертония (на възраст от 4 до 16 години, n = 304) с продължителност от 10 седмици, еплеренон в дневни дози от 25 mg до 100 mg, които водят до експозиция, сходна с тази при възрастни индивиди не понижава ефективно артериалното налягане. В това проучване и в 1-годишно педиатрично проучване за безопасност при 149 индивиди (диапазон на възраст от 5 до 17 години), профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. Еплеренон не е проучван при индивиди с хипертония на възраст под 4 години, тъй като при проучване при по-големи педиатрични индивиди се наблюдава липса на ефикасност (вж. точка 4.2).

Ефектът върху хормоналния статус при деца след продължително приложение на еплеренон не е проучен.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еплеренон е 69% след перорално прилагане на таблетка от 100 mg. Максимална плазмена концентрация се достига след приблизително 1,5 до 2 часа. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) са пропорционални на дозата при дози от 10 до 100 mg и по-слабо пропорционални при дози над 100 mg. Равновесни концентрации се достигат в рамките на 2 дни. Абсорбцията не се повлиява от храната.

Разпределение

Свързването на еплеренон с плазмените протеини е около 50% и е предимно с алфа 1-киселите гликопротеини. Привидният обем на разпределение в равновесно състояние се изчислява на 42-90 l. Еплеренон не се свързва с предимство с еритроцитите.

Биотрансформация

Метаболизмът на еплеренон се осъществява предимно чрез CYP3A4. Не са идентифицирани активни метаболити на еплеренон в плазмата при хора.

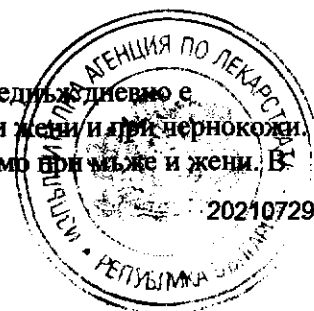
Елиминиране

По-малко от 5% от приложената доза еплеренон се открива в непроменен вид в урината и фецеса. След прилагане на еднократна перорална доза радиоактивно белязан лекарствен продукт, приблизително 32% от дозата се екскретира с фецеса и приблизително 67% се екскретира в урината. Елиминационният полуживот на еплеренон е приблизително 3-6 часа. Привидният плазмен клирънс е приблизително с 10 l/час.

Специални популации

Възраст, пол, раса

Фармакокинетиката на еплеренон, приложен в дневна доза от 100 mg веднъж дневно е изследвана при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), при мъже и жени и при чернокожи. Фармакокинетиката на еплеренон не се различава статистически значимо при мъже и жени. В



равновесно състояние, при пациенти в старческа възраст се наблюдава повишаване на C_{max} (22%) и AUC (45%) в сравнение с по-младите индивиди (18-45 години). В равновесно състояние C_{max} е с 19% по-ниска и AUC е 26% по-ниска при чернокожи пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Популационният фармакокинетичен модел на концентрациите на еплеренон от две проучвания при 51 педиатрични индивиди с хипертония на възраст 4 до 16 години, установява, че телесното тегло на пациента има статистически значим ефект върху обема на разпределение на еплеренон, но не и върху клирънса му. Обемът на разпределение на еплеренон и максималната експозиция при педиатрични пациенти с по-високо тегло се очаква да бъдат подобни на тези при възрастни пациенти с подобно телесно тегло; при пациенти с тегло под 45 kg обемът на разпределение е около 40% по-нисък и се очаква максималната експозицията да бъде по-висока в сравнение с обичайните при възрастни. При педиатрични пациенти лечението с еплеренон е започвало с 25 mg веднъж дневно и след 2 седмици е повишавано до 25 mg два пъти дневно и евентуално до 50 mg два пъти дневно, ако е имало клинични показания. При тези дози, най-високите наблюдавани плазмени концентрации на еплеренон при педиатрични пациенти не са значително по-високи от тези при възрастни, започнали лечение с 50 mg веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на еплеренон е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност и при пациенти на хемодиализа. В сравнение с контролната група AUC и C_{max} в равновесно състояние се увеличават съответно с 38% и 24% при пациенти с тежко бъбречно увреждане и намаляват съответно с 26% и 3% при пациенти на хемодиализа. Не се наблюдава корелация между плазмения клирънс на еплеренон и креатининовия клирънс. Еплеренон не се отстранява чрез хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на еплеренон след прилагане на доза от 400 mg е изследвана при пациенти с умерено (клас B по Child-Pugh) чернодробно увреждане и е сравнена с тази при здрави доброволци. Равновесните C_{max} и AUC на еплеренон се увеличават съответно с 3,6% и 42% (вж. точка 4.2). Тъй като еплеренон не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на еплеренон е противопоказана при тази група пациенти (вж. точка 4.3).

Сърдечна недостатъчност

Фармакокинетиката на еплеренон след прилагане на доза от 50 mg е оценена при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA). В сравнение със здрави доброволци, подобрени съответно по възраст, тегло и пол, AUC и C_{max} в равновесно състояние са с 38% и 30% по-високи при пациенти със сърдечна недостатъчност. В съгласие с тези резултати, популационният фармакокинетичен анализ на еплеренон, извършен въз основа на данните при подгрупа пациенти от проучването EPHEBUS показва, че клирънсът на еплеренон при пациенти със сърдечна недостатъчност е подобен на този при здрави доброволци в старческа възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

При проучвания за токсичност след многократно прилагане се наблюдава атрофия на простатата при плъхове и кучета при стойности на експозиция малко над стойности в клинична експозиция. Промените в простатата не са свързани с нежелани функционални последици. Клиничното значение на тези данни не е известно.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Хипромелоза (E464)
Натриев лаурилсулфат
Талк (E553b)
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (E464)
Полисорбат 80 (E433)
Макрогол 400
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 или 100 таблетки

Еднодозови блистери от 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 или 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

2021-07 MAH transfer



Кардитръст 25 mg филмирани таблетки – рег. № 20150106
Кардитръст 50 mg филмирани таблетки – рег. № 20150107

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 31.03.2015 г.
Дата на последно подновяване: 03.05.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

